



Descrição do objecto do invento
que

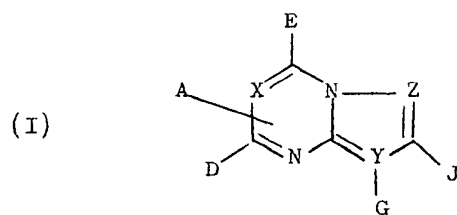
BIOMEASURE, INC., norte-americana, (Estado de massachusetts), industrial, com sede em 11-15 E. Avenue, Hopkinton, Massachusetts Estados Unidos da América, pretende obter em Portugal, para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS TERAPÊUTICOS DERIVADOS DA 1,3,5-TRIAZINA".

O presente invento refere-se a um processo para a preparação de compostos terapêuticos.

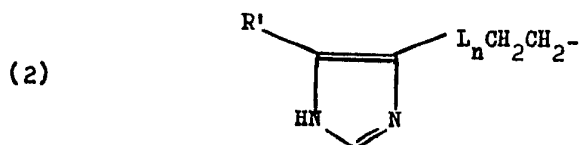
Este invento refere-se a compostos que bloqueiam a secreção gástrica.

Esses compostos, que podem ser histamina H_2 , antagonistas de receptores, reduzem o volume e a acidez das secreções gástricas provocadas por uma grande variedade de estímulos, por exemplo, insulina, histamina, gastrina, alimentos e actividade parassimpática.

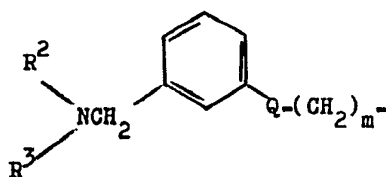
Em geral, o invento visa compostos que têm actividade reductora na secreção gástrica e que têm a fórmula geral



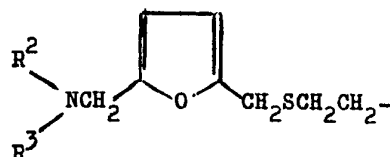
na qual D é H, SH, OH, NH_2 ou R^4S em que R^4 é alquilo inferior (menos do que 6 átomos de carbono); E é OH ou NH_2 ; G é H ou um halogéneo; J é H ou um grupo arilo (tendo, de preferência, um único anel); X é CH ou N; Y é CH ou N; e A substitui um hidrogénio quer de D quer de E e é escolhido entre



(3), ou



(4),



em que R^1 é H ou CH_3 ; L é CH_2S ; Q é O ou

CH_2S ; n é 0 ou 1; 2 m 4; cada R^2 e R^3 independentemente é hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, ou aralquilo inferior; ou R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam um anel heterocíclico de 4,5 ou 6 lados contendo 0, 1 ou 2 átomos de oxigénio e 1, 2 ou 3 átomos de azoto e que são insubstituídos ou substituídos por alquilo inferior.

Nas formas de execução preferidas, o composto é 2-(4-imidazoliletilamino)-4-oxo-1H,3H-pirazolo/1,5-a/1,3,5-triazina; 4-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-etilamino)-2-metiltiopirazolo/1,5-a/1,3,5-triazina; 4-(4-imidazoliletilamino)-2-metiltiopirazolo/1,5-a/1,3,5-triazina; 8-bromo-4-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-etilamino)-2-metiltiopirazolo/1,5-a/1,3,5-triazina; ou 8-bromo-4-(4-imidazoliletilamino)-2-metiltiopirazolo/1,5-a/1,3,5-triazina.

Os compostos são potentes, não-metagénicos, estáveis e passam através do estômago sem perderem a sua eficácia. Além disso, a sua preparação é relativamente simples e pouco dispendiosa.

Outras características e vantagens do invento são evidentes pela descrição que se segue das formas de execução preferidas e das reivindicações.



Os compostos do invento têm a fórmula geral (1). Exemplos dos compostos preferidos são os referidos como formas de execução preferidas, acima indicadas.

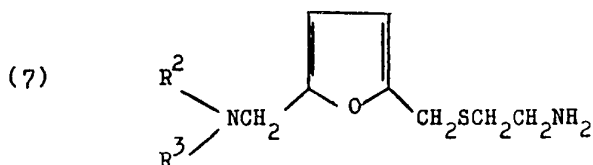
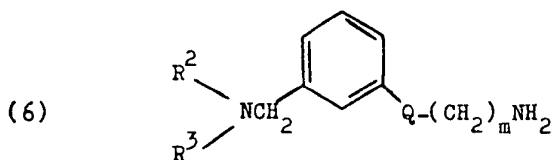
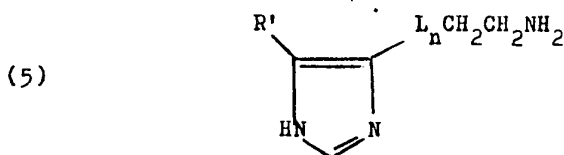
Os compostos são derivados à base de purina tendo um azoto na união do anel. Todos os compostos podem apresentar tautomerismo e as fórmulas destinam-se a abranger todos os tautómeros.

Os compostos ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados sós ou em combinação com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitáveis.

Sais aceitáveis incluem cloridratos, bromidratos e sulfatos. Sais ácidos orgânicos, particularmente úteis são acetatos, maleatos e fumaratos.

Para administração oral, a composição farmacêutica pode apresentar-se mais convenientemente na forma de cápsulas ou comprimidos que podem ser comprimidos de acção de libertação lenta. A composição também se pode apresentar na forma duma drageia ou xarope.

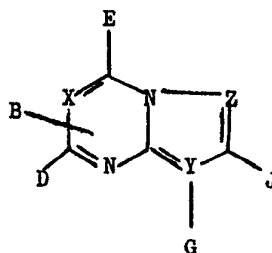
Os compostos acima indicados podem ser sintetizados como segue. Uma amina primária da Fórmula (5), (6) ou (7)





sofre uma reacção de condensação com um reagente, tal como

(8)



na qual B substitui ou D ou E e é um bom grupo que sai, por exemplo, um grupo halogénico (por exemplo, Cl, Br), alquiltio, alquilsulfoxo ou alquilsulfono. D, E, G, J, X, Y e Z na fórmula (8) têm o significado indicado acima para a Fórmula (1).

A reacção acima ocorre ou num solvente prótico (por exemplo, água, álcool, etoxietanol ou etoxietoxietanol) ou aprótico (por exemplo, tolueno ou xileno) a temperaturas de ambiente a refluxo. A amina pode apresentar-se na forma duma base livre ou na forma dum sal com um ácido mineral, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido sulfúrico. As aminas primárias e compostos da Fórmula 8 estão comercialmente à disposição ou podem ser preparadas facilmente, conforme descrito na literatura, por exemplo, Capuano et al. (1971), Chem. Ber. 104, 3039; Robins et al. (1974), J. Het. Chem 11, 199; Patente Bel. 857,388 (1978); Patente Bel. 875.846 (1979); Patente Bel. 885.089 (1981).

Compostos específicos são preparados da maneira seguinte.

2-(4-imidazoliletilamino)-4-oxo-1H,3H-pirazolo (1,5-a)1, 3, 5-triazina

Uma mistura de 135 g de histamina livre e 180 mg de 2-metiltio-4-oxo-3H-pirazolo (1,5-a)-1, 3, 5-triazina em 10 ml de xileno é levada a ferver em refluxo durante 22 horas. Depois da evaporação do solvente no vácuo, o resíduo cor de rosa pálido é triturado com água e álcool, filtrado, lavado com éter e seco para dar 120 mg de produto purificado. GCD (sílica gel CHCl₃/MeOH/trietilamina = 3:1:0-5) Rf = 0,14.

4-(2-5-metil-4-imidazolilmetiltio)-etilamino)-2-metiltiopirazolo (1,5-a)-1,3,5-triazina



500 mg de 4-oxo-2-tioxo-1, 2, 3, 4-tetrahidro-3-triazolo (2, 3-a)-5-triazina são dissolvidos em 3,4 ml de NaOH 1,73N. A solução é diluída com 12 ml de metanol, tratada com 0,184 ml de iodeto de metilo e agitada à temperatura ambiente durante 1/2 hora. O sal de sódio branco é recolhido por filtração, redissolvido em água e acidificado com H_2SO_4 . O precipitado é recolhido por filtração e seco.

100 mg do 4-oxo-2-metiltio-1, 2, 3, 4-tetrahidro-s-triazolo (2,3-a)-5-triazina, resultante, são suspensos em 1,5 ml de $POCl_3$. São adicionadas duas gotas de N,N-dimetilanilina e a mistura é levada a ferver em refluxo durante 3 1/2 horas. O $POCl_3$ é eliminado no vácuo e o resíduo tratado com gelo e $CHCl_3$. A fase de clorofórmio é lavada com água várias vezes e seca. A 4-cloro-2-metiltio-1, 2, 3, 4-tetrahidro-s-triazolo (2, 3-a)-5-triazina é recuperada de clorofórmio e cromatografada em sílica gel usando clorofórmio como eluente.

O produto final desta síntese é preparado tratando com 77 mg de histamina livre, uma solução de 70 mg de 4-cloro-2-metiltio-1, 2, 3, 4-tetrahidro-s-triazolo (2, 3-a)-5-triazina em 5 ml de metanol. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O precipitado amarelo é recolhido e recristalizado de metanol. O produto adicional é recuperado do filtrado depois de ter sido concentrado no vácuo. CCD (Sílica gel: $CHCl_3/CH_3OH = 3:1$) $R_f = 0,43$.

8-bromo-4-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-2-metiltiopirazolo / 1,5-a / -1,3,5-triazina

8-bromo-4-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)etilamino)-2-metiltiopirazolo / 1,5-a / -1,3,5-triazina é preparada a partir de 8-bromo-4-cloro-2-metiltiopirazolo / 1,5-a / -1,3,5-triazina, de acordo com os processos convencionais,

4-(4-imidazoliletilamino)-2-metiltiopirazolo (1,5-a)-1,3,5-triazina

Uma solução de 30 mg de 4-cloro-2-metiltiopirazolo (1,5-a)-1,3,5-triazina e 33 mg de histamina livre em 3 ml de metanol é agitada à temperatura ambiente durante a noite. Depois da evaporação do solvente, o resíduo é dissolvido em acetato de etilo, lavado com água e seco sobre $MgSO_4$. Depois da eliminação do solvente, o resíduo é submetido a cromatografia de camada delgada, preparativa, com sílica gel, usando



$\text{CHCl}_3/\text{metanol} = 9:1$ como solvente de desenvolvimento. São isoladas as fracções apropriadas, extraídas com $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (3:1), e o solvente eliminado no vácuo até à secura. São recuperados 20 mg dum sólido branco. CCD (sílica gel $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 3:1$) $R_f = 0,15$.

8-bromo-4-(4-imidazoliletilamino)-2-metiltiopirazolo-1,5-a7-1,3,5-triazina

8-bromo-4-(4-imidazoliletilamino)-2-metiltiopirazolo-1,5-a7-1,3,5-triazina é preparada a partir de 8-bromo-4-cloro-2-metiltiopirazolo-1,5-a7-1,3,5-triazina de acordo com processos convencionais.

Uso

Quando administrados a mamíferos (por exemplo, por via oral, tópica, intravenosa, parenteral, nasal ou por supositório), os compostos do invento podem reduzir a secreção ácida, gástrica.

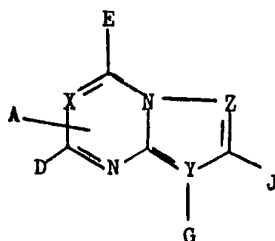
Esta acção pode tornar os compostos úteis no tratamento de úlceras pépticas, gástricas ou duodenais, síndrome de Zollinger-Ellison (gastri-noma), mastocitose sistémica, leucemia basofila associada com hiperstamenia, síndrome de intestinos curtos, esofagite, gastrite erosiva aguda, e insuficiência pancreática. Os compostos também podem ser úteis no tratamento de certos cancêres.

Os compostos podem ser administrados a um mamífero numa dosagem de 2 a 10 mg/kg/dia, de preferência 4 a 8 mg/kg/dia.

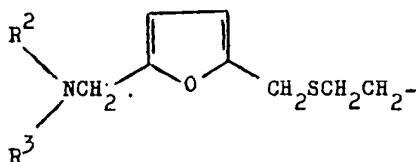
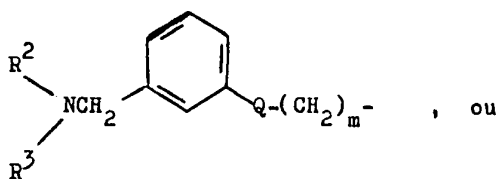
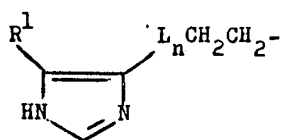
O depósito do primeiro pedido para o invento acima descrito, foi efectuado nos Estados Unidos da América em 30 de Dezembro de 1982, sob o nº. 454.734.

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1a. - Processo para a preparação de um composto tendo uma actividade redutora das secreções gástricas ácidas e possuindo a fórmula



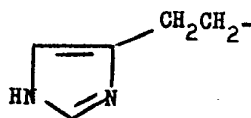
caracterizado pelo facto de D ser H, SH, OH, R^4S em que R^4 é um grupo alquilo inferior ou NH_2 ; E ser OH ou NH_2 ; G ser H ou um halogéneo; J ser H ou arilo; X ser CH ou N; Y ser CH ou N; Z ser CH ou N; A ser



e substituir um hidrogénio quer de D quer de E; R^1 ser H ou CH_3 ; L ser CH_2S ; Q ser O ou CH_2S ; n ser 0 ou 1; 2 m 4; cada R^2 e R^3 , independentemente, ser H, alquilo inferior, cicloalquilo ou aralquilo; ou R^2 e R^3 , juntamente com um átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um anel heterociclo de 4, 5 ou 6 lados, contendo 0, 1 ou 2 átomos de oxigénio e 1, 2 ou 3 átomos de azoto e sendo alquilo inferior não substituídos ou substituídos;

ou para a preparação de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

28. - Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de A ser



e estar ligado a D;

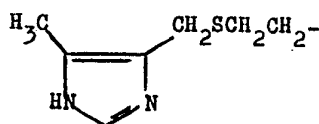
D ser NH; E ser OH; G ser H; J ser H, X ser N; Y ser C; e Z ser N;

de o referido composto possuir a fórmula

2-(4-imidazolil-etilamino)-4-oxo-1H,3H-pirazolo-1,5-a-1,3,5-triazina;

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3a. - Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de A ser



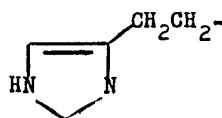
e estar ligado a E;

D ser SCH₃; E ser NH; G ser H; J ser H; X ser N; Y ser C; e Z ser N;

de o referido composto possuir a fórmula 4-(2-(5-metil-4-imidazolil metiltio)-etilamino)-2-metiltiopirazolo-1,5-a-1,3,5-triazina;

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de A ser



e estar ligado a E;

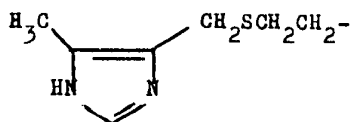


D ser CH_3S ; E ser NH ; G ser H ; J ser H ; X ser N ; Y ser C ; e Z ser N ;

de o referido composto possuir a fórmula 4-(4-imidazoliletilamino)-2-metiltiopirazolo-1,5-a-1,3,5-triazina;

ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de A ser



e estar ligado a E;

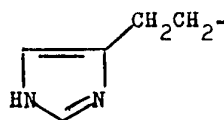
D ser SCH_3 ; E ser NH ; G ser Br ; J ser H ; X ser N ; Y ser C ; e Z ser N ;

de o referido composto possuir a fórmula

8-bromo-4-(2-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-etilamino)-2-metiltiopirazolo-1,5-a-1,3,5-triazina;

ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de A ser



e estar ligado a E;

D ser CH_3S ; E ser NH ; G ser Br ; J ser H ; X ser N ; Y ser C ; e Z ser N ;

de o referido composto possuir a fórmula

55.138

8-bromo-4-(4-imidazoliletilamino)-2-metiltiopirazolo/[1,5-a] 1,3,5-triazina;

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 30.07.1983

Por BIOMEASURE, INC.,

Pet
O AGENTE OFICIAL

